

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-118372

(43)Date of publication of application : 05.06.1986

(51)Int.Cl. C07D239/56

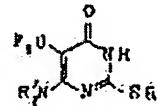
(21)Application number : 59-237859 (71)Applicant : NIPPON MEKTRON LTD

(22)Date of filing : 12.11.1984 (72)Inventor : INOUE YOSHIO
IWA RIICHI
TATSU HARUMI

(54) NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

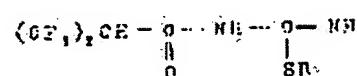
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 2-alkylthio-5-trifluoromethyl-6-disubstituted amino-3,4-di hydro-4 (3H) oxopyrimidine of formula I (R is alkyl; NR2' is secondary amine residue).



USE: Pharmaceutical having physiological activity, and chemical intermediate.

PREPARATION: The pyrimidine derivative of formula I can be prepared by reacting N-[(2-trifluoromethyl)-3,3,3-trifluoropropanoyl]-S-alkyliso-thiourea of formula II with a secondary amine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-118372

⑬ Int.Cl.
 C 07 D 239/56

識別記号 場内整理番号
 7166-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月5日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 新規ビリミジン誘導体およびその製造法

⑯ 特願 昭59-237859
 ⑰ 出願 昭59(1984)11月12日

⑱ 発明者 井上 駿 進 平塚市北金目259番地
 ⑲ 発明者 岩 理 一 藤沢市鶴沼橋2の12の12
 ⑳ 発明者 連 春 美 日立市弁天町3の3の24
 ㉑ 出願人 日本メクtron株式会社 東京都港区芝大門1丁目12番15号
 ㉒ 代理人 弁理士 吉田 俊夫

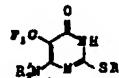
明細書

1. 発明の名称

新規ビリミジン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

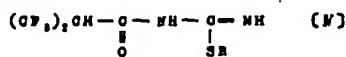
1. 一般式



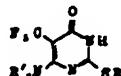
(I)

(ここで、R1はアルキル基であり、R2は2級アミン残基である)で表わされる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジヒドロアミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソビリミジンの製造法。

2. 一般式



(ここで、R1はアルキル基である)で表わされる2-[(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロプロパンオイル]-2-アルキルイソタオ酸素に2級アミンを反応させることを特徴とする一般式



(III)

(ここで、R1はアルキル基であり、R2は2級アミン残基である)で表わされる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジヒドロアミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソビリミジンの製造法。

3. 発明の詳細を説明

【産業上の利用分野】

本発明は、新規ビリミジン誘導体およびその製造法に関する。更に詳しくは、新規な2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジヒドロアミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソビリミジンおよびその製造法に関する。

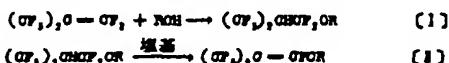
【従来の技術】

ある種の含フッ素有機化合物が、フッ素原子固有の性質、即ち電気導通性が最も大きく、かつ原子半径が水素に次いで小さいという性質に起因すると思われる特異な生理活性を示すことから最

近特に注目されている。

ところで、含フッ素共聚合体の重要な原料の一つであるヘキサフルオロブロベン製造時の副生物であるオクタフルオロイソブタンは、毒性が強いばかりではなく、その有効な利用方法が見出されないため、その商業化分にも困っているのが現状である。

本発明人は先に、オクタフルオロイソブタンがその毒性故にそのままの形では保存されず、一般に低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、エーテル、イソブロベノール、イソブロブノール、エタノールなどのアルコール付加物の形で保存されていることを積極的に利用し、このアルコール付加物〔I〕自身を出発原料として、あるいは好ましくはアルコール付加物を培養と接觸させることにより容易に得られるその脱フッ化水素物〔II〕を出発原料として、いくつかの有用な新規ビリミン誘導体に導くことに成功した。



〔発明の範囲および構成〕

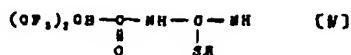
本発明者らは、ヘキサフルオロイソブタンまたはそのアルコール付加物の新たな用途を求めて更に検討の結果、新たなビリミン誘導体を合成することに成功した。

従つて、本発明は新規ビリミン誘導体に係り、この新規ビリミン誘導体は、一般式



(ここで、R₁はアルキル基であり、NR'は2級アミン基である)で表わされる2-アルキルチオ-3-トリフルオロメチル-6-ジヒドロ-4H-オキソビリミンよりなる。

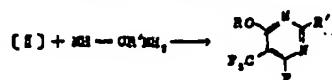
本発明はまた、かかる新規ビリミン誘導体の製造法に係り、新規ビリミン誘導体の製造は、一般式



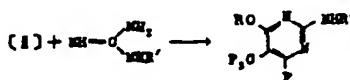
特開昭61-118372(2)

得られたいいくつかの新規ビリミン誘導体の例は、次の如くである。

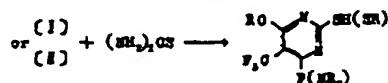
(特開昭59-104,364号公報)



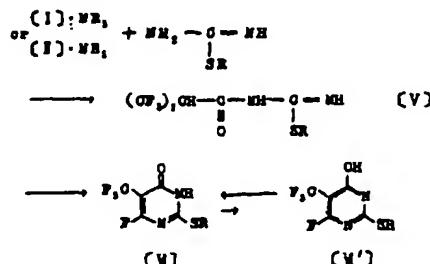
(特開昭59-104,366号公報)



(特開昭59-104,366号公報)



(特開昭59-40042~3号)



(ここで、Rはアルキル基である)で表わされる2-[(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロブロバンイル]-8-アルキルイソチオ基素に2級アミンを反応させることにより行わる。

この製造法における出発物質となるイソチオ基素誘導体〔V〕は、前述の如く〔I〕または〔II〕の化合物の第3アミン付加物に8-溴化水素置換イソチオ基素を、非プロトン性極性溶媒の存在下で反応させることにより得られる。この反応生成物〔V〕を、塩基性触媒、例えば第3アミン、トリフェニルスファイン、トリフェニルヒドロなど的存在下で、非プロトン性極性溶媒中で反応させると、2-アルキルチオ-3-トリフルオロメチル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4H-オキソビリミン〔VI〕またはその互変異性体〔VII〕を一般に混合物の形で与えるが、第3アミンを他の塩基性触媒に代えてジアルキルアミンなどの2級アミンを用いると、例えばジアルキルアミンは初期反応時に6-ジアルキルアミノ基として導入され、新規ビリミン

特開昭61-118372(3)

弱導体 (II) が反応生成物として得られる。

この反応生成物〔B〕は、酰化化合物〔4〕の6-フルオロ基をジアルキルアミン基に置換させた形であるので、〔4〕に第3アミンなどの塩基性触媒の存在下でジアルキルアミンを反応させることを試みたが、この反応では〔B〕を得ることができなかつた。

イソチオ尿素誘導体と2級アミンとの反応は、2級アミンとして例えばジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、ヨーメチルアミニン、ジフェニルアミン、ペペリジン、セルホリン、ピロリジン、ピロール、ピロリジン、イミダゾールなどを、反応触媒を求めて約2～10倍当量用いて行われる。従つて、得られる反応生成物の6-ジ置換アミノ基は、2級アミンが上記例の環状2級アミン、複素環イミンの如く環状基を形成している場合には、2原子の結合としてはジ置換されてはいるが、置換基としては1個である。

星歛は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ナトラヒドロフラン、ジメチルスルホ

[寒風集]

次に、実施例について本発明を説明する。なお、参考例は、出発物質として用いられるイソアツノ基團導体の製造法を示すものである。

卷之三

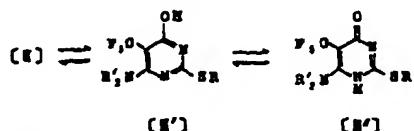
オクタフルオロイソブチルメチルエーテル 232 g (0.1 モル) を約 100 g のジメチルホルムアミド中に溶解させ、この溶液を水浴中で冷却しながら、トリエチルアミン 202 g (0.2 モル) をこれに滴下し、滴下終了後 1 時間の間に 0 °C から室温まで温上昇させた。

これとは別に、チオ尿素 9.12 g (0.12 モル) を
約 100 g のジメチルホルムアミド中に溶解し、こ
の溶液にヨウ化メチル 21.3 g (0.15 モル) を加え、
80 °C で 3 時間反応させる。

このオゾン素一コウ化メチル反応液を前記トリエチルアミン付加液反応液中に滴下し、そのまま直湯に3時間放置した。反応混合物を水中に注ぎ、沈殿した反応生成物をロ別し、乾燥した。次式に

ヤシド、スルホランなどの樹脂中、約-10~+40°Cの範囲で行われる。

反応生成物たる2-アルキルチオ-5-アントラキノンオロメチル-6-ヨウ素換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3B) オキソビリミジンは、前記一般式(I)で表わされるが、次のような直鎖異性体としても存在し得る。



〔飛明の効果〕

2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロー-4(3E)オキソビリミジンが、ヨー-(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロプロパンール]-3-アルキルイソチオ尿素に2級アミンを反応させることにより、始めて得られた。この新規ビリミジン誘導体は、その特異な生理活性を利用する用途あるいは化学的中間体などとして有効に利用する。

示される構造式を有すると考えられるイソチオ尿酸類導体が、1983年（収率74%）得られた。



轉速：117.5 ~ 118.5 °C

マス・スペクトル: $m/z = 265$ (M^+)

$\pi = \pi_{\text{eff}} : \theta = 243(\text{deg.})$

403(

315

参考例で得られたイソチャコ酸誘導体 26.8 g に対して 4 当量のジプロピルアミン 40.4 g (実験例 1) またはビペリジン 34.0 g (実験例 2) を加え、ジメチルホルムアミド 500 mL 中温槽下に 4 時間反応させた後、反応混合物を水中に注ぎ、析出した固体をロ別し、水洗、乾燥した。これを、クロロホルムから再結晶し、それぞれ 91.5% の收率で得られた 2-アルキルオーリトリアルオーネチル-6-ゲーリングアミノ-3,4-ゲーリヒドロー-6(3H)オキソビリミジンは、次のようを特性値を有して

特開昭61-118372(4)

いる。

実験例	燃点(℃)	混	
		"P-NMA(0.7)	質量ストレ
1	164～165	-22.2	309
2	188～189	-22.1	293

代理人

弁理士 吉田 俊夫